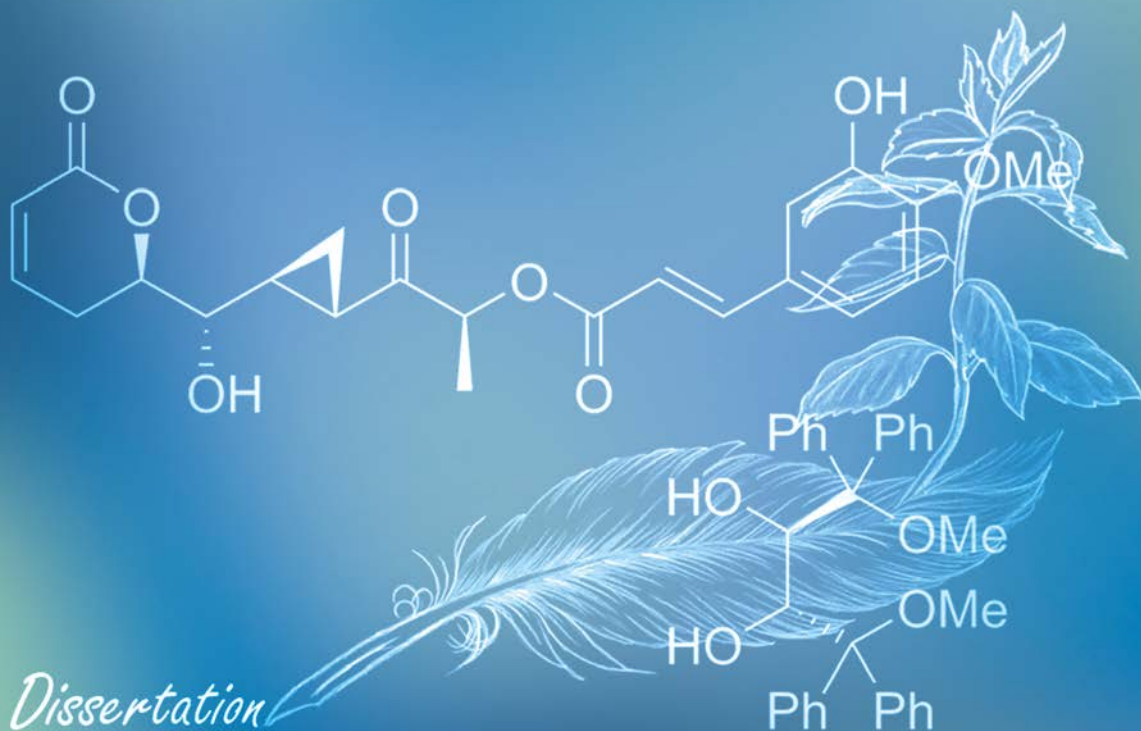


Anwendung stereoselektiver Synthesemethoden zur Herstellung wichtiger Intermediate in der Naturstoffsynthese

Yvonne Gehrke



Forschungszentrum Jülich GmbH
Institut für Bio- und Geowissenschaften
IBOC – Bioorganische Chemie

Anwendung stereoselektiver Synthesemethoden zur Herstellung wichtiger Intermediate in der Naturstoffsynthese

Yvonne Gehrke

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität
im Forschungszentrum Jülich

Band 27

ISBN 978-3-95806-219-1

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorbemerkungen und Abkürzungen	8
2.	Einleitung.....	13
3.	Aufgabenstellung.....	15
4.	Abstract	17
4.1	Synthesis of Homoallylic Alcohols	17
4.2	Investigations Concerning the Application of a New Chiral Auxiliary, the <i>Tetrol</i>	18
4.3	Natural Product Synthesis	19
5.	Kenntnisstand.....	23
5.1	Naturstoffsynthese.....	23
5.1.1	Brevipolid A-J.....	23
5.1.2	Synthese verschiedener Derivate von Brevipolid H.....	24
5.2	Entwicklung von Boronsäureestern zur synthetischen Anwendung	26
5.2.1	Entwicklung der Alkenylboronsäureester	27
5.2.2	Synthese von Homoallylalkoholen	28
5.2.3	Entwicklung des <i>Diols</i> als chirales Auxiliar	28
5.2.4	Verwendung des <i>Diols</i> als Auxiliar in der Synthese von Homoallylalkoholen	30
5.3	Methoden zur Dihydroxylierung	32
5.3.1	Selen-katalysierte Dihydroxylierungen	32
5.3.2	Osmium-katalysierte, asymmetrische Dihydroxylierung.....	34
5.4	Lactone	43
5.4.1	Ungesättigte Lactone	43
6.	Eigene Ergebnisse	47
6.1	Bor-Chemie.....	47
6.1.1	Synthese des Diols als chirales Auxiliar	47
6.1.2	Synthese enantiomerenreiner Homoallylalkohole	48
6.1.3	Einführung des <i>Tetrols</i> als Alternative zum <i>Diol</i>	52
6.1.3.1	Versuche zur Synthese eines TBS-geschützten Allylboronsäureesters ausgehend vom <i>Tetrol</i>	52
6.1.3.2	Versuche zur Synthese verschiedener Boronsäuren	54
6.2	Naturstoffsynthese.....	57
6.2.1	Synthese des Bausteins II	58

6.2.2 Selektive Bildung einer <i>E</i> -Doppelbindung mittels <i>HWE</i> -Reaktion	61
6.2.3 Versuche zur Spaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe.....	61
6.2.4 Einsatz einer BDA-Schutzgruppe als Alternative zum Isopropyliden-geschützten Aldehyd.....	63
6.2.5 Acrolein als alternativer Kopplungspartner in der <i>HWE</i> -Reaktion	66
6.2.6 Retrosynthetischer Ansatz zur Herstellung der Lactoneinheit	67
6.2.7 Erste Versuche zur Synthese der Lactoneinheit.....	68
6.2.8 Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung der Lactoneinheit nach <i>Sharpless</i>	72
6.2.9 Versuche zur Dihydroxylierung von Verbindung 26 nach <i>Sharpless</i>	74
6.2.10 Dihydroxylierung zur Bildung eines racemischen Diols	75
6.2.11 Epoxidierung mit folgender Ringöffnung als Alternative zur <i>Sharpless</i> -Dihydroxylierung	78
6.2.12 Selektive Reduktion der Keto-Funktionalität	80
6.2.13 Hydrolytische Kinetische Racematspaltung (HKR)	84
6.2.14 Alternative Variante der <i>Sharpless</i> -Dihydroxylierung.....	90
6.2.15 Alternatives Substrat zur Dihydroxylierung	94
6.2.16 Bildung des Aldehyd-Bausteins	98
7. Ausblick.....	103
7.1 Fortsetzung der Kondensationsversuche mit dem <i>Tetrol</i>	103
7.2 Fortsetzung der Naturstoffsynthese	104
7.2.1 Optimierung der selektiven Entschützung.....	104
7.2.2 Kopplung der synthetisierten Komponenten und Fertigstellung des Naturstoffes.....	105
7.2.3 Alternative Lactonsynthese.....	107
8. Zusammenfassung.....	109
8.1 Synthese von Homoallylalkoholen	109
8.2 Untersuchungen zur Anwendung eines neuen, chiralen Auxiliars, des <i>Tetrols</i>	110
8.3 Naturstoffsynthese.....	111
9. Experimentalteil	115
9.1 Allgemeines	115
9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	117
9.3 Synthese von Homoallylalkoholen	119
9.4 Einführung von Schutzgruppen an Propargylalkohole.....	130
9.5 Synthesen unter Verwendung des <i>Tetrols</i>	131

9.6 Naturstoffsynthese.....	133
10. Danksagung	155
11. Lebenslauf.....	156
12. Formelregister	157
Literatur	161
Anhang.....	173

Herausgegeben von Jörg Pietruszka

Die Dissertation lässt sich in 2 Bereiche einteilen.

Der erste Teil behandelt die Synthese von Homoallylalkoholen unter Verwendung eines chiralen Auxiliars. Dieses wird in der Arbeit als *Diol* bezeichnet und kann in 5 Schritten in Ausbeuten von 55 % synthetisiert werden. Es wurde anschließend genutzt, um substituierte Boronsäureester in 4 weiteren Stufen, ausgehend von TIPS-geschütztem Propargylalkohol, herzustellen. Hierbei wurden 2 Diastereomere erhalten, die zur enantioselektiven Synthese von Homoallylalkoholen genutzt wurden. So wurden durch Einsatz von 4 Aldehyden unterschiedliche Alkohole in moderaten bis sehr guten Enantioselektivitäten gebildet.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Synthese geeigneter Bausteine des Naturstoffes Brevipolid J. Hierbei gelang die Synthese eines Aldehyd-Bausteins in 7 Stufen ausgehend von 4-Brombuttersäureethylester mit einer Gesamtausbeute von 2,3 %.